Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Leiter: Professor Dr. Dr. P. Riethe
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dr. Eugen Fröhlich

Über Erfahrungen mit Analgeticis bei elektrischer Reizschwellenbestimmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Goller
aus Gailingen

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0095

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Leiter: Professor Dr. Dr. P. Riethe
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dr. Eugen Fröhlich

Über Erfahrungen mit Analgeticis bei elektrischer Reizschwellenbestimmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Goller
aus Gailingen

1969

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. P. Riethe

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

MEINER FRAU, MEINER MUTTER

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorbemerkungen	1
Analgetika	4
Die Salicylsäurederivate	5
Die Pyrazolderivate	6
P-Aminophenolderivate	6
Versuchssubstanzen	8
Versuchsanordnung und Methodik	12
Schaltung des Meßgerätes	12
Methodik	15
Die Meßergebnisse	18
Auswertung nach der medizinisch-statistischen Methodik	34
Diskussion der Ergebnisse	41
Zusammenfassung	45
Schrifttum	46

VORBEMERKUNGEN

Die vorliegende Arbeit zeigt Reizschwellenveränderungen der menschlichen Zahnpulpa durch Analgetica auf.

Schon 1925 beschäftigte sich H. HEINROTH mit der Wirksamkeit von Arzneimitteln auf die Zahnpulpa des Menschen; er benutzte dabei Faraday'schen Strom. W. KOLL führte 1938 ähnliche Versuche am Hundezahn durch. Allerdings ist im Tierversuch die Objektivierung des Schmerzes nicht gewährleistet; die Abwehrreaktion des Tieres auf den Reiz ist ein reflektorischer Vorgang, der nach R. GEFFERT (1959) in keiner Parallele zur Schmerzintensität steht. Aus diesem Grunde wurde zu ähnlichen Testreihen nur noch der menschliche Zahn herangezogen.

TSCHAMER, H. und H.R. MÖHLEMANN (1956) sahen den Vorteil speziell der elektrischen Reizsetzung an der menschlichen Zahnpulpa im Folgenden:

"Im Gegensatz zu den thermischen und mechanischen Methoden der Reizschwellenbestimmung, die wegen der großen Schwierigkeiten und Ungenauigkeiten (THUNBERG 1905, LEVIS 1942, PERSSON und EKERSFORS 1943) schlecht reproduzierbare Werte ergaben, ist in den letzten Jahren die gesunde Zahnpulpa in vermehrtem Maße als Testorgan schmerzerzeugender elektrischer Impulse herangezogen worden. BJÖRN (1946) gab Methodik und Apparatur an. In der Folgezeit wurde seine Methode durch MARTENSSON (1950) und HARNISCH (1955) weiter ausgebaut und modifiziert, da die besonderen Ohm'schen Widerstandsverhältnisse am Zahn Berücksichtigung finden müssen.

MARTIN, R. u. SCHLADEN, H. (1955) faßten die Forderungen

an die zur Prüfung verwendeten Reize wie folgt zusammen:

1. Dosierbarkeit
2. leichte Meßbarkeit
3. beliebig häufige und ohne Gewebsschädigung mögliche Anwendbarkeit
4. Reproduzierbarkeit und
5. kein elektrischer Polarisationseffekt

Der Vorteil in der Wahl der Zahnpulpa zur Bestimmung von Reizschwellenveränderungen liegt sowohl in der besonderen Empfindlichkeit dieses Organs als auch in seiner Reaktionsweise auf Reize in Form einer ausschließlich schmerzhaften, gut definierbaren Empfindung. Außerdem wird die Kontrolle und die Messung durch die Zugänglichkeit dieses Organs wesentlich erleichtert."

Die Reizsetzung in dieser Versuchsreihe erfolgte mittels eines elektrischen Impulses einer durch Kondensatorentladung gedämpft ausklingenden Wechselspannung. Die Reizschwelle wurde über ein als Voltmeter geschaltetes Meßgerät bestimmt.

In der Fachliteratur sind unter anderem Arbeiten von

- v. WERZ, R. (1932)
- v. WERZ, R. und R. WEBER (1938)
- BRAUER, R. (1940)
- BJÖRN, H. (1946)
- BIRKENHAUER, H. (1950)
- KRÖNCKE, S. (1951)
- GRUPP, GRUPP, v. HATTINGBERG (1952)
- KOLL, W. (1952)
- ENGELTER, H., H. HARNISCH und R. MARTIN (1955)
- RIETHE, P. und L. A. BLOCK (1962)
- RIETHE, P. und U. BLOCK (1965)

bekannt.

Etwas über die Reizschwelle:
Die Reizschwelle ist ein Maß für die Erregbarkeit des Nerven; sie ist der Erregbarkeit reziprokproportional, d.h., je niedriger die Schwelle, desto erregbarer ist der Nerv. Die Schwelle wechselt unter verschiedenen Bedingungen, da sie von einem (labilen) Gleichgewichtszustand an der Zellmembran abhängig ist, der unter dauerndem Energieverlust aufrecht erhalten wird (RHEIN, H. u. M. SCHNEIDER, 1956).

ANALGETIKA

Die Analgetika gehören zu der Gruppe der schmerzausschaltenden oder schmerzlindernden Mittel. Dazu zählen auch noch die Lokalanaesthetika, die wie die Analgetika unter Erhaltung des Bewußtseins den Schmerz bekämpfen, und die Narkotika.

Narkotika und Analgetika greifen hauptsächlich zentral am sensiblen System an, d.h. sie beeinflussen die Funktion des Gehirns, indem sie die Schmerzperception hemmen, wohingegen die Lokalanaesthetika ihren Angriffspunkt in der Peripherie haben, in den afferenten Nerven und den sensiblen Endorganen.

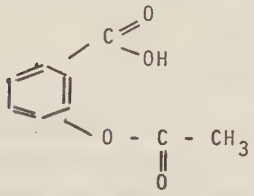
Die Analgetika teilen sich in stark wirksame Pharmaka - Opiate - und schwächer wirksame auf. Zu den letzteren Substanzen gehören nach KUSCHINSKY, G. und H. LOLLMANN (1966):

1. die Salicylsäurederivate
2. die Pyrazolderivate
3. die P-Aminophenolderivate und
4. die antineuralgischen Mischpräparate.

Das sind Analgetika, die untereinander und mit anderen Substanzen, als da sind Hypnotika, Coffein und Codein, kombiniert werden. Analgetika besitzen in unterschiedlichem Maße analgetische, antipyretische und antirheumatische Eigenschaften.

Die Salicylsäurederivate

Da Acidum Salicylicum schlecht oral verträglich ist - die Magenschleimhaut wird stark gereizt, es können Blutungen auftreten, der Prothrombinspiegel im Blut fällt - wird heute die besser verträgliche Acidum acetylosalicylicum als Ausgangssubstanz verwendet.



Acetylosalicylsäure

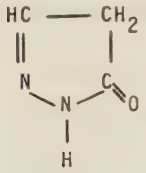
Die klassische Indikation dieses Pharmakon liegt in der Bekämpfung des akuten rheumatischen Fiebers, da durch die Anwesenheit von Acetylosalicylsäure die Rückresorption von Harnsäure in den Nierentubuli gehemmt wird. Man spricht von der uricosurischen Wirkung.

Bei Vergiftungen mit dieser Substanz kommt es zu Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts des Blutes. Salicylsäure reizt selectiv das Atemzentrum. Es kommt zu einer Steigerung der alveolären Ventilation; dies wiederum führt zu einer Hypokapnie, einem CO_2-Mangel im Blut.

Die Resorption des Pharmakon vom Darm erfolgt schnell. Ausgeschieden wird es über die Niere entweder an Glycin, Glucuronsäure oder in ganz geringem Maße an Gentisinsäure gekoppelt. Ein Teil wird auch als freie Salicylsäure ausgeschieden. Die Tagesdosis beträgt 6 - 10 g.

Die Pyrazolderivate

Diese Substanzen haben gute analgetische, antipyretische und antirheumatische Wirkungen. Ihre Grundsubstanz ist das 5-Pyrazolon.



5-Pyrazolon

Die Toxizität ist im Vergleich zu der außerordentlich häufigen Benutzung sehr gering. Es können allergische Hautreaktionen und gelegentlich Leukopenien vorkommen. In ganz seltenen Fällen hat man auch Agranulozytosen beobachtet.

Aus dem Magen-Darmtrakt werden die Pyrazolderivate gut resorbiert. Die Einzeldosis liegt bei 0,3 - 0,5 g per os.

Bei Phenylbutazon sollte die Indikation strenger gezogen werden. Es findet vorwiegend in der Gichttherapie Verwendung. Nebenwirkungen werden wesentlich häufiger beobachtet als bei den anderen Pyrazolabkömmlingen.

Schädigung des Blutbildes (Agranulozytose), Schleimhautschäden (Reaktivierung alter Ulcera), Nierenschädigung (Wasser- und Salzretention, selten akutes Nierenversagen) sind die schwerwiegendsten Erscheinungen.

P-Aminophenolderivate

Sie haben gute analgetische und antipyretische Effekte. Ihre Nebenwirkungen sind sehr gering. Nur ein in geringem

Ausmaß gebildetes Abbauprodukt, das p-Phenetidin, wirkt als Methämoglobinbildner. In therapeutischen Dosen kann dies beim Erwachsenen unberücksichtigt bleiben.

Bei sehr lang dauernder Oberdosierung kann es allerdings zu Anämie, interstitieller Nephritis und Nierenpapillennekrose kommen.

Die Tagesdosis beträgt beim Erwachsenen 0,7 - 1,5 g.

VERSUCHSSUBSTANZEN

Als Versuchssubstanzen standen zwei Präparate und ein Placebo zur Verfügung, alle von der Firma Sandoz AG, Basel/Schweiz, hergestellt.

Getestet wurde ein mit EMA-3 bezeichnetes Präparat. Als Vergleichssubstanzen dienten das schon im Handel befindliche Optalidon und ein Leerpräparat.

Optalidon: 50 mg 5-Allyl-5-isobutylbarbitursäure
+ 125 mg Dimethylaminophenaton
+ 25 mg Coffein

Optalidon gehört zu den antineuralgischen Mischpräparaten, da es erstens das Dimethylaminophenazon enthält, das ein Pyrazolderivat ist, zweitens mit einem Hypnotikum (Barbiturat) und drittens mit Coffein kombiniert ist.

Über die Pyrazolderivate wurde schon berichtet. Zu den Hypnoticis, die nach KUSCHINSKY, G. (1966) ein "quantitativer Begriff" sind - je nach Dosierung wirken sie als Sedativum, als Hypnotikum oder gar als Narkotikum - gehören Alkohole, Carbaminsäurederivate, Harnstoffderivate (Monoureide, Barbitursäurederivate) und die Piperidinderivate.

In der Medizin werden die Barbitursäurederivate am häufigsten verwendet. KUSCHINSKY, G. und H. LÖLLMANN (1966) sehen die Hauptwirkung in der Hemmung des zentralen Nervensystems, die mit zunehmender Dosis von der Sedierung über die Hypnose bis zur Narkose reichen kann. Eine erwünschte Begleiterscheinung ist die antikonvulsive Wirkung, die beim epileptischen Krampf oder bei Vergiftungen mit Lokalanaestheticis zur therapeutischen Anwendung kommt. In Verbindung mit Analgeticis verstärken sie deren schmerz-

lindernde Wirkung, ohne aber selbst analgetisch zu wirken. Durch den sedierenden Effekt jedoch schwächen sie die psychische Reaktion auf Schmerzen stark ab.

Nebenwirkungen sind nach mittleren Dosen selten beobachtet worden (gelegentlich Oberempfindlichkeitsreaktion).

Bei Vergiftungen mit Barbituraten treten Bewußtlosigkeit, zentrale Atemhemmung, Kreislaufversagen und Einschränkung der Nierenfunktion als Hauptsymptome auf. Aufgrund abnormer Reaktionen einzelner Individuen - euphorischer Erregung statt Sedierung - ist die Barbituratsucht zu erklären.

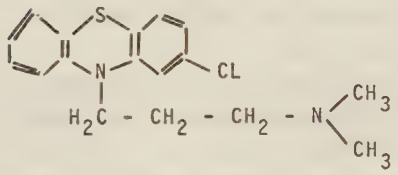
Coffein übt lediglich auf die Gefäße einen Einfluß aus. Durch Gefäßkontraktion oder -dilatation verändert es die Durchblutung entsprechender Organe. So schreibt man dem Coffein z.B. eine lindernde Wirkung bei Kopfschmerzen zu (durch Verengung der Gehirngefäße).

EMA-3: 500 mg Paracetamol
+ 70 mg Coffein pro Kapsel
+ 3 mg Melleril

Auch EMA-3 ist ein Mischpräparat. Anstelle des Pyrazolabkömmlings enthält das Medikament aber ein p-Aminophenolderivat, nämlich Paracetamol = Phenacetin. Sedierend wirkt in EMA-3 das Melleril (Thioridazin). Zusätzlich enthält es noch Coffein.

Thioridazin ist eine Chlorpromazin-Verwandte und gehört somit zu den Neuroplegika; das sind Substanzen, die man der großen Gruppe der Psychopharmaka zuteilt. Die Neuroplegika, insbesondere das Chlorpromazin, das stellvertretend für alle anderen behandelt wird, haben schon in geringen

Dosen eine beruhigende Wirkung auf den erregten Patienten. Sie dämpfen die Affektivität und machen den Patienten dem Arzt zugänglicher (KUSCHINSKY, G. und H. LOLLMANN, 1966).



Chlorpromazin

Chlorpromazin erreicht nach einer Stunde bei 25 - 50 mg per os seine maximale Wirkung. Sein Abbau erfolgt in der Leber. Neben der Wirkung auf das zentrale Nervensystem sind auch noch Beeinflussungen des vegetativen Nervensystems bekannt. Es unterstützt andere zentral dämpfende Pharmaka in ihrer Wirkung. Außerdem weiß man von der anticholinergen, adrenolytischen und der Antihistaminwirkung des Chlorpromazin.

Zu den Nebenwirkungen im pharmakologischen Sinn gehören die lokale Unverträglichkeit (gewebsreizend), Störungen im vegetativen Nervensystem wie Tachykardie, orthostatischer Kollaps, Schwellungen der Nasenschleimhäute, Störungen im Magen-Darm-Kanal und Leberfunktionsstörungen. Weitere Nebenwirkungen treten in so geringer Zahl der Fälle auf, daß sie an dieser Stelle nicht erwähnt werden.

Das Indikationsgebiet des Chlorpromazin ist die Psychiatrie. Hier findet es zwar nicht als Heilmittel im eigentlichen Sinn Verwendung, aber der Klinikaufenthalt des Patienten kann durch Gaben dieser Substanz erheblich

verkürzt werden. Die Tagesanfangsdosis liegt bei 400 mg per os, später bei 200 bis 300 mg.

Gelegentlich wird Chlorpromazin auch bei der Prämedikation von Narkosen verwendet, ferner bei Asthma bronchiale, Pruritis und bei Erbrechen.

Bei Leberschädigung ist diese Substanz kontraindiziert.

Thioridazin gleicht in Wirkung und Nebenwirkung dem Chlorpromazin. Allerdings wurden beim Thioridazin nach hohen Dosen Sehstörungen beobachtet, die auf einer irreparablen Netzhautschädigung beruhen.

VERSUCHSANORDNUNG UND METHODIK

Die zur Messung der Reizschwelle verwendete Apparatur ("Sensotest"-Gerät) wurde von A. ENGELTER (1955) entwickelt. Sie beruht auf einer mit 1000 Hz schwingenden, gedämpft ausklingenden, sinusförmigen Wechselspannung. Die Dauer des Impulses ist also größer als die Chronaxie des Zahnnerven, d.h. größer als 0,3 - 0,6 m sec. (v. WERZ, R. 1932, v. WERZ, R. und WEBER, R. 1938).

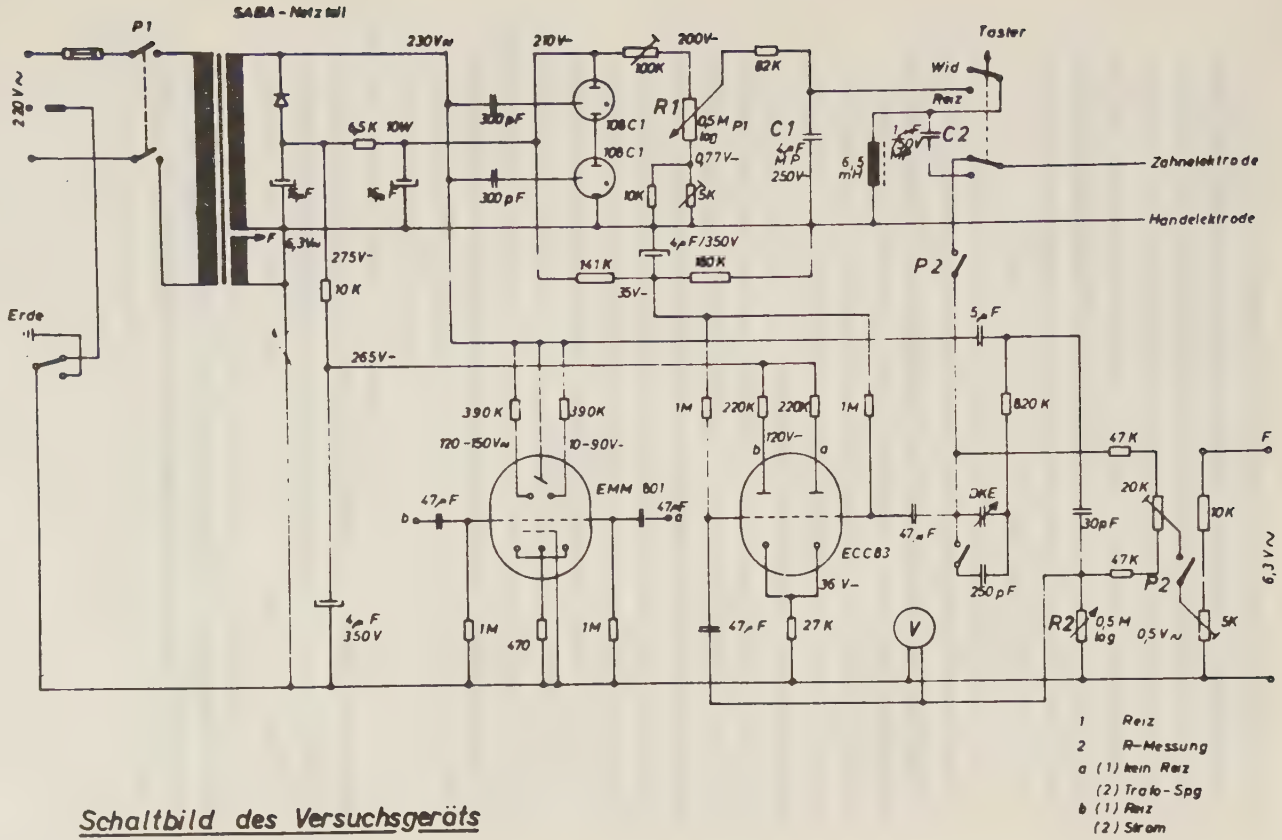
Die gleichmäßig gegen 0 abklingende Wechselspannung verhindert eine zweite, unerwünschte Reizsetzung bei Beendigung des Impulses, das Pflüger'sche Gesetz der Polarerregung hat folglich keine Gültigkeit.

10 m sec. nach der Reizsetzung beträgt die Spannung nur noch 3 % ihres ursprünglichen Wertes. Die Forderungen von MARTIN R. und SCHLADEN H., die eingangs dieser Arbeit schon erwähnt wurden, werden also erfüllt.

Schaltung des Meßgerätes

Wie aus dem Schaltbild hervorgeht, wird der Kondensator C_1 an einem Potentiometer R_1 auf eine regel- und meßbare Spannung aufgeladen und durch Tastendruck über eine Spule entladen. Die dabei an Dr auftretende, gedämpfte Wechselspannung wird über C_2 gleichspannungsfrei dem Zahn zugeführt. Ihre Anfangsamplitude ist gleich der eingestellten Aufladespannung an C_1.

An einer an R_2 regelbaren Wechselspannung liegt das als Voltmeter geschaltete Meßgerät (das auch zur Messung der Reizspannung dient). Es wird durch einen von seinem Innenwiderstand gegebenen Strom durchflossen.



1 Reiz
2 R-Messung
a (1) kein Reiz
(2) Trafo-Spg
b (1) Reiz
(2) Strom

Schaltbild des Versuchsgeräts

Die Skala für die Reizspannung ist doppelt ausgeführt. Die innere Skala ist in Volt geeicht, die äußere in Dezibel (dB). Das letztere Spannungsmaß gibt das Verhältnis von Spannungen an:

So entspricht z.B. eine Verdoppelung der Spannung - unabhängig von deren Absolutwert - einem Zuwachs um 6,02 dB, eine Verdreifachung entspricht 8,5 dB, usw.

Diese Verhältnisangabe der jeweiligen Reizspannung zur Ausgangsspannung hat sich für die graphische Darstellung als besonders zweckmäßig erwiesen. Die Dezibelwerte können direkt linear zur Zeit aufgetragen werden; gibt man die Werte in Volt an, müßten sie in Abhängigkeit von der Zeit logarithmisch aufgetragen werden.

Als Reizelektrode diente ein häkchenförmig gebogener Draht, der bei der Messung mit einer als Direktelektrode fungierender Metallfüllung eines Zahnes in Kontakt gebracht wurde. Die Metallfüllung durfte weder Zahnfleisch noch Nachbarzähne berühren. Ferner erfolgten die Messungen unter relativer Trockenlegung des Zahnes, d.h. der Zahn wurde mittels Warmluft getrocknet und die Wange, im Unterkiefer auch die Zunge, durch Zellstoffrollen abgehalten. Auf diese Weise wurden Fehlableitungen über das Parodontium verhindert.

Als indifferente Elektrode diente eine Metallplatte (40 cm^2), die mittels einer Gummimanschette am Unterarm befestigt wurde, mit einer darunterliegenden, angefeuchteten Mull-Lage.

Beim Meßvorgang selbst wurde wie folgt vorgegangen: zunächst erfolgte die Messung des Widerstandes von Zahn und Versuchsperson, so daß theoretisch immer unter gleichen Be-

dingungen = konstanter Widerstand getestet werden konnte. In praxi jedoch waren bei einigen Probanden ganz erhebliche Schwankungen des Widerstandes festgestellt worden, bei gleicher Trockenlegung und gleichem Elektrodensitz. Auf die Reizschwelle haben solche Widerstandsschwankungen anscheinend keinen Einfluß, denn die Werte zeigten keine abnormen Schwankungen.

Die Reizsetzung wurde unterschwellig begonnen und schrittweise bis zur Erreichung der Reizschwelle erhöht, d.h. bis der Proband die erste deutliche Wahrnehmung verspürte.

Methodik

Die Versuchssubstanzen, alle in gleich aussehenden Kapseln, wurden unmittelbar nach einer Leermessung, d.h. einer Reizschwellenbestimmung der Pulpa ohne vorherige Medikation mit den zu testenden Substanzen, gegeben. Ungefähr 40 min. nach Einnahme der Substanz begann die Testreihe, in der in Abständen von 10 min. die Reizschwelle der Pulpa jeweils nach der beschriebenen Methode neu bestimmt wurde.

Pro Versuchsperson und Kapsel wurden außer der Leermessung 5 Messungen durchgeführt, so daß von der Einnahme der Substanz bis zum Abschluß der jeweiligen Meßreihe ca. 1 1/2 Stunden vergingen.

Die Präparate EMA-3 und "Optalidon" wurden gegen ein Placebo getestet. Die gesamte Versuchsreihe wurde als sog. doppelter Blindversuch abgehalten. CLAUSER, G. (1956), TSCHAMER, H. und MOHLEMANN, H.R. (1956) und WOLF, S. (1959), um nur einige wenige zu nennen, befaßten sich mit der Rolle des Scheinmedikamentes bei klinischen Prüfungen von Analgeticis.

TSCHAMER, H. und MÖHLEMANN, H.R. (1956): "Die Wichtigkeit, ein Placebopräparat zur Kontrolle der psychischen Komponente mitzuverwenden, ist offensichtlich, besonders wenn - im Gegensatz zu Untersuchungen mit Anaestheticis - die Differenzen der Schwellenwertveränderungen relativ gering sind". Ober die Notwendigkeit, solche klinischen Tests im doppelten Blindversuch durchzuführen, berichtet KUSCHINSKY, G. (1966).

Die Substanzen wurden in zwei Versuchsreihen getestet. Die erste umfaßte 24 Versuchspersonen (16 ♂ und 8 ♀). Statistisch ausgewertet wurden jedoch nur 23. Die Erklärung hierfür wird in der Diskussion der Ergebnisse gegeben.

Jeder Versuchsperson wurde eine Kapsel pro zu testender Substanz verabreicht. Nach graphischer Darstellung der Mittelwerte ergaben sich kaum erkennbare Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Daraufhin wurde eine zweite Versuchsreihe angesetzt, die jedoch nur zwölf Probanden umfaßte. Im Unterschied zur ersten Testreihe erhielt jede Versuchsperson die doppelte Menge der zu prüfenden Präparate, also zwei Kapseln.

Die Verabreichung der Substanzen erfolgte nach bestimmten, zwischen den Versuchsreihen jedoch verschiedenen Reihenfolgen. Nach deren Aufschlüsselung wurden die Ergebnisse nach med. stat. Methodik ausgewertet.

Zur Durchführung der Meßreihen benötigten wir zwei Personen: eine zur Bedienung des Meßgerätes, eine zweite zur Trockenlegung des zu messenden Zahnes sowie zum Aufbringen der Elektrode auf die Metallfüllung. Das Meßgerät war stets seitlich hinter dem Probanden plaziert, um diesem den Zeitpunkt der Reizsetzung weder optisch noch akustisch erkenntlich zu machen. Diese Forderung stellte WILSKE, B. 1965 auf.

Als Versuchspersonen stellten sich durchweg Angehörige der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen zur Verfügung. Ihr Altersbereich lag zwischen 16 und 47 Jahren. Die erste Versuchsreihe erstreckte sich über einen Zeitraum von 7 Monaten, die zweite über zwei Monate.

DIE MESSERGEBNISSE

Für die Besprechung der Ergebnisse wurde aus beiden Versuchsreihen jeweils ein Meßprotokoll zur Erklärung herangezogen.

Aus der ersten Versuchsreihe (24 Probanden, 1 Kapsel pro Versuchssubstanz) dient das Protokoll 14 als Beispiel: Alter des Probanden: 27 Jahre, ♂, Zahn 6-.

Versuchsprotokoll

Messungen	Substanz C EMA-3		Substanz A Placebo		Substanz D Optalidon	
	k-Ohm	dB	k-Ohm	dB	k-Ohm	dB
LM+	60	17	60	17	45	16
Nr. 1	60	16	60	17	40	16
Nr. 2	60	16	60	17	30	17
Nr. 3	60	17	60	18	40	17
Nr. 4	60	18	55	17	45	16
Nr. 5	56	18	56	17	42	16
Nr. 6	65	17	-	-	-	-

+ LM = Leermessung

Aus der zweiten Versuchsreihe dient das Protokoll 10 als Beispiel: Alter des Probanden: 26 Jahre, ♀, Zahn 5-.

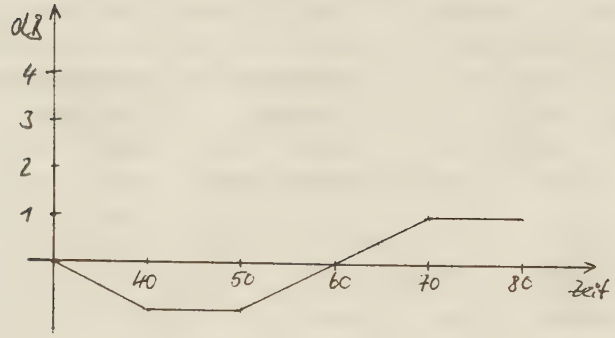
Versuchsprotokoll

Messungen	Substanz A EMA-3		Substanz B Placebo		Substanz C Optalidon	
	k-Ohm	dB	k-Ohm	dB	k-Ohm	dB
LM+	300	27	400	28	130	26
Nr. 1	250	28	400	28	400	29
Nr. 2	200	28	400	28	450	30
Nr. 3	350	30	400	28	400	30
Nr. 4	350	31	400	28	400	31
Nr. 5	300	28	400	28	450	30

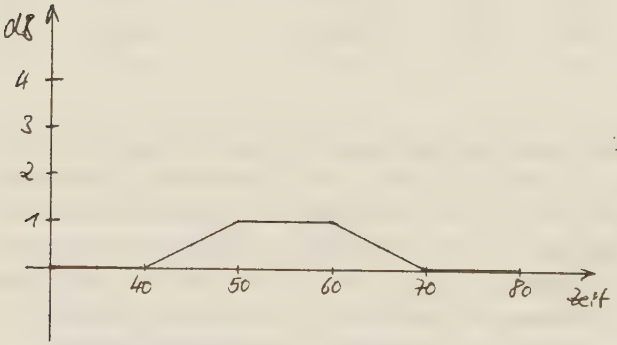
In den graphischen Darstellungen der Zeitwirkungskurven wurden auf der Abszisse die Zeit in Minuten und auf der Ordinate die Reizschwellenveränderung (= Differenz zwischen den Meßwerten der einzelnen Zeitpunkte und der Leermessung) aufgetragen: t_1 ist der Zeitpunkt der ersten Messung nach Einnahme der Substanz, also nach 40 Minuten; t_2 der Zeitpunkt der zweiten Messung 10 Minuten später, t_5 ist folglich der Zeitpunkt der fünften Messung, 80 Minuten nach Einnahme der Substanz.

Auf den Seiten 23 - 27 wurden die Mittelwerte der jeweiligen Substanzen graphisch dargestellt. Anschließend wurden die Zeitwirkungskurven (Mittelwerte) der entsprechenden Substanzen beider Testreihen graphisch miteinander verglichen. Dabei sind die Kurven der 1. Versuchsreihe unterbrochen (gestrichelt) und die der 2. Versuchsreihe durchgezogen gezeichnet.

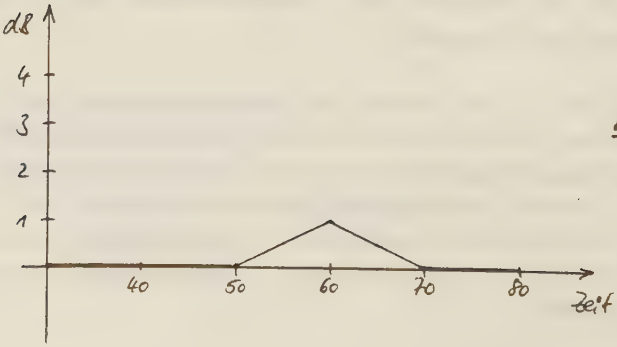
Proband 14 Alter: 27 Jahre, ♂ Zahn 61
(1. Versuchsreihe)



EMA-3

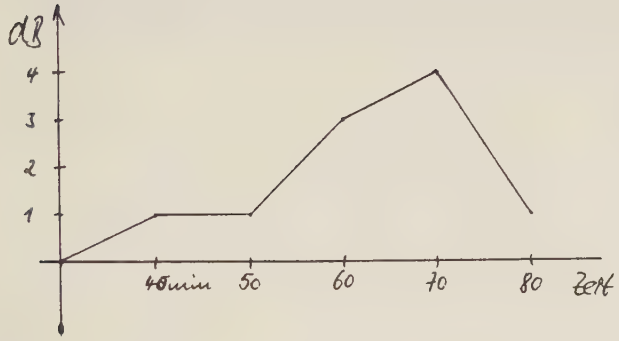


Optalidon

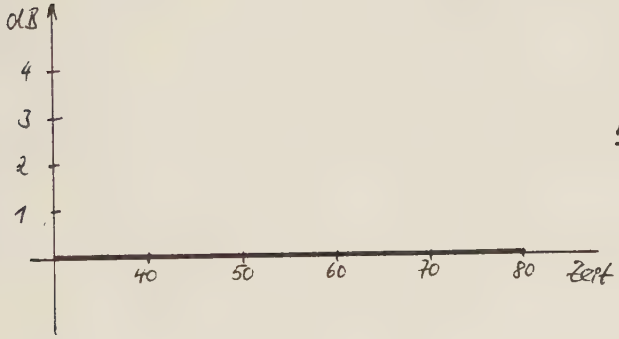


Placebo

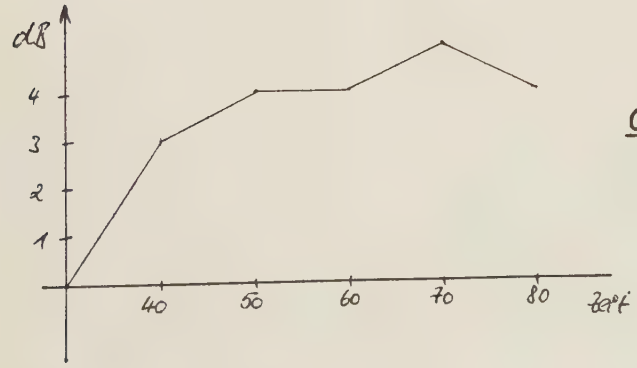
Proband 10 (2. Versuchsreihe) Alter: 26 Jahre, ♀ Zahn: $\overline{5}$



EMA-3



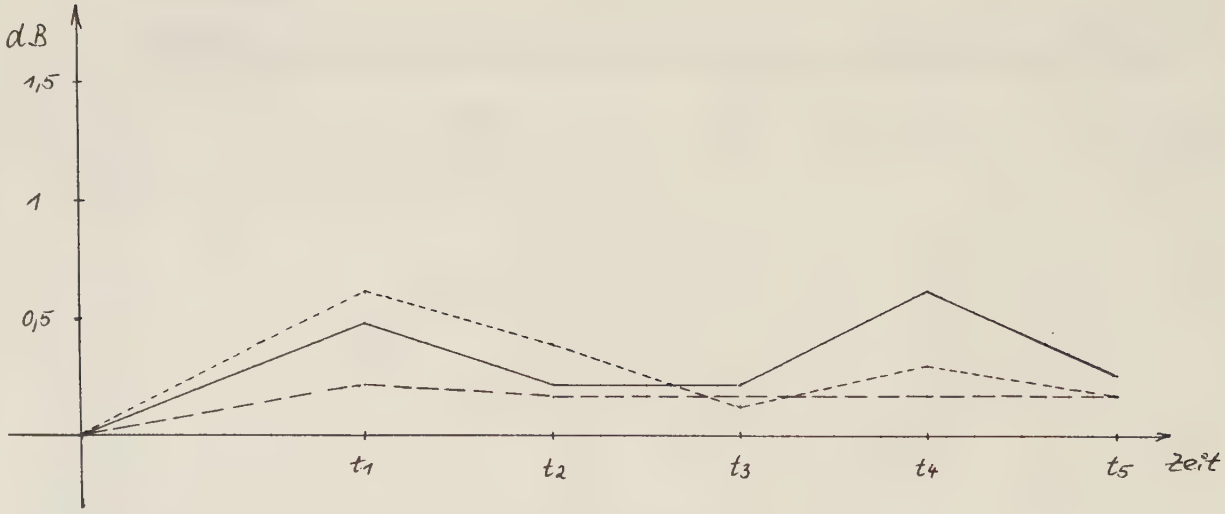
Placebo



Optalidon

Seite 28 zeigt den graphischen Vergleich der beiden Wirksubstanzen untereinander und gegenüber dem Leerpräparat. Es wurden jeweils die Differenzen zwischen den EMA-3-Werten (bzw. Optalidon-Werten) und den Placebo-Werten gebildet. Die Placebokurve wurde als individuelle Reaktion aufgefaßt. In der graphischen Darstellung ist die Placebo-Kurve gleich der Abszisse.

1. Versuchsreihe

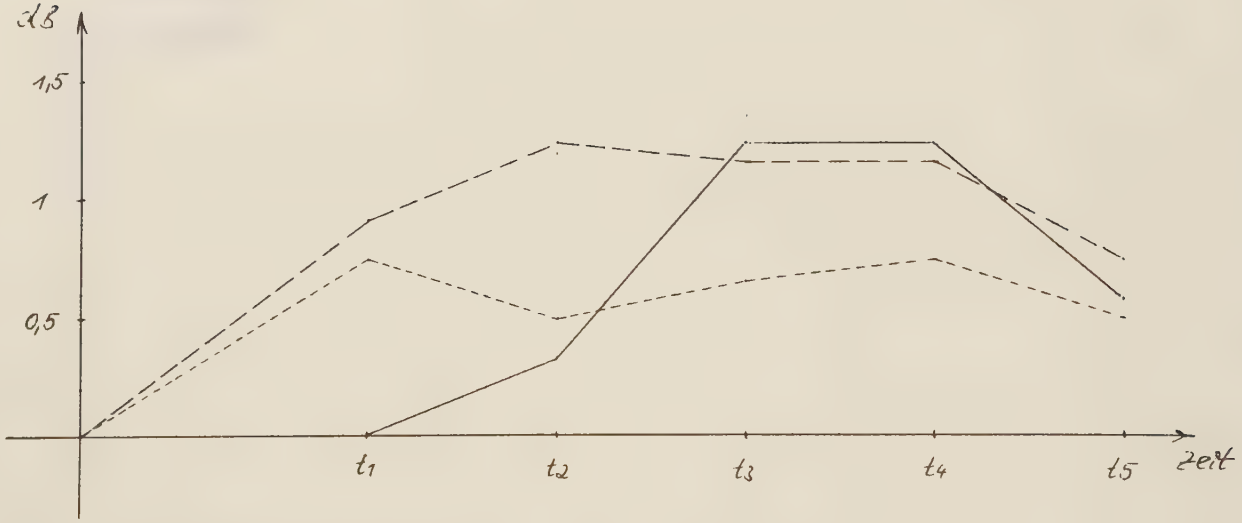


----Placebo

---Optalidon

—EMA-3

2. Versuchsreihe

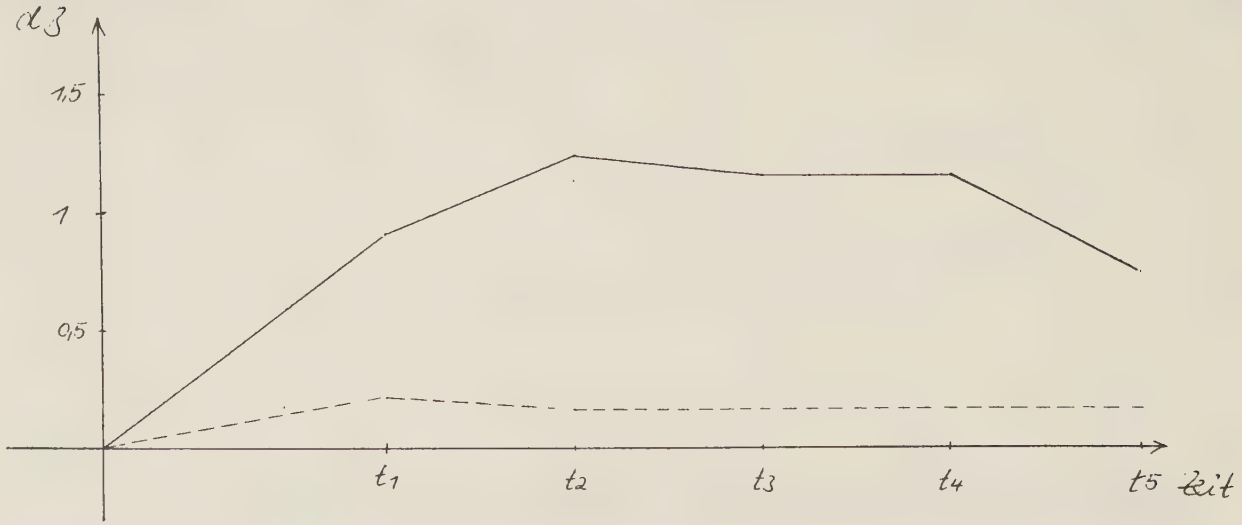


-----Placebo

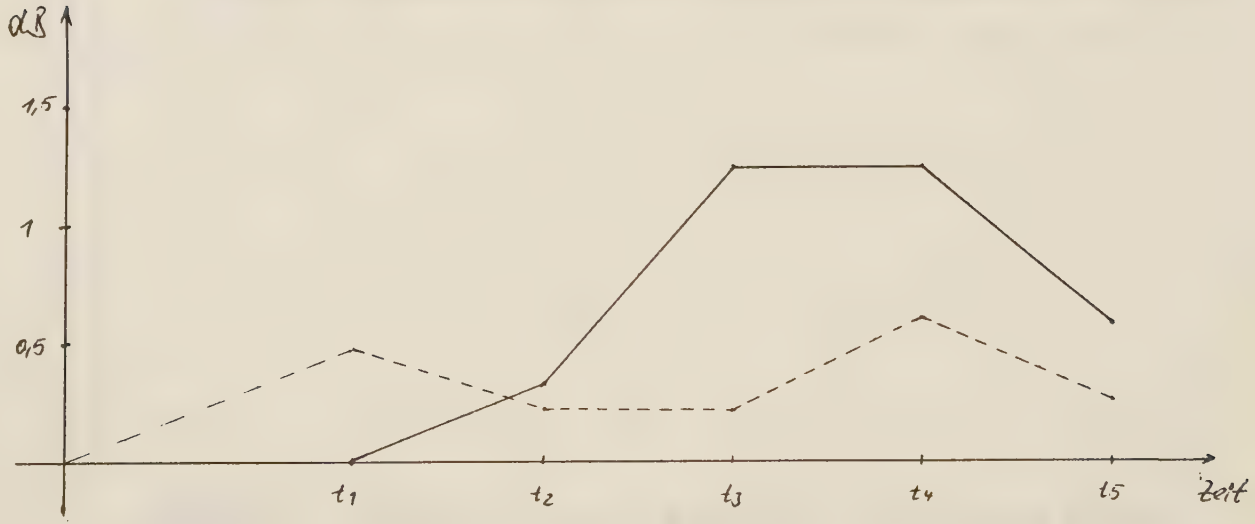
---Optalidon

—EMA-3

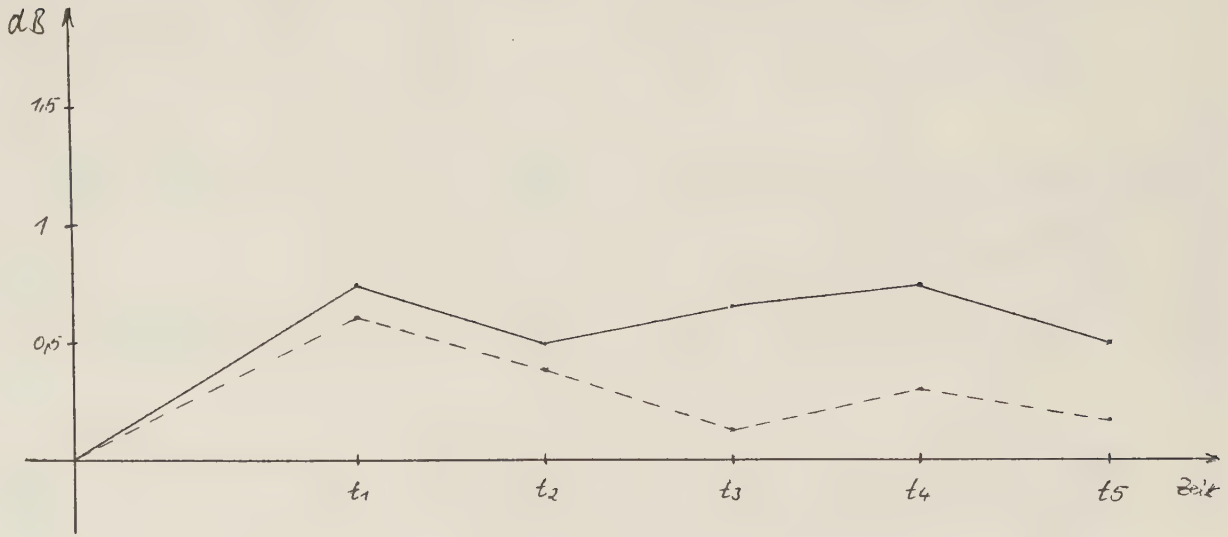
Optalidon: Vergleich zwischen einfacher und doppelter Menge



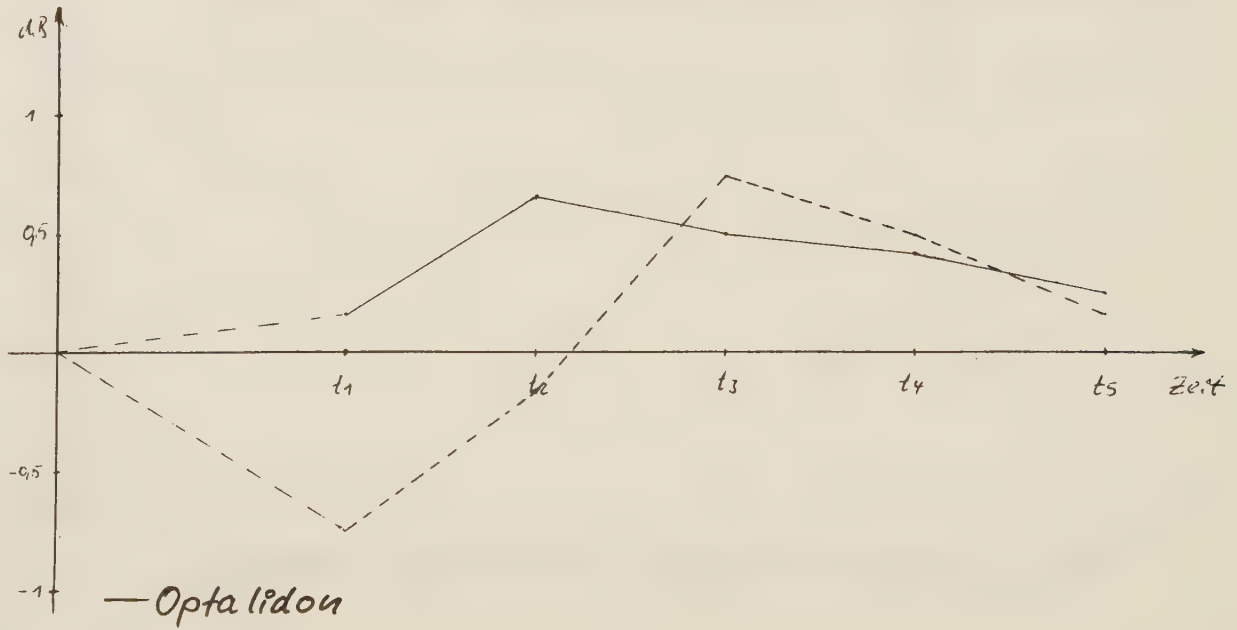
EMA-3: Vergleich zwischen einfacher und doppelter Menge



Placebo: Vergleich zwischen einfacher und doppelter Menge



Vergleich von Optalidon und EMA-3 gegenüber Placebo
(Abszisse = Placebokurve)



Messungen t_1 - t_5

23 Versuchspersonen

Placebo					Optalidon					EMA-3				
1	1	0	1	1	1	1	3	4	3	1	1	0	1	0
0	2	2	4	5	1	1	1	0	2	1	2	4	3	2
0	0	0	0	0	-1	0	0	1	0	1	-1	0	0	0
-1	1	1	0	0	0	0	-1	0	-1	1	-1	0	0	1
0	-1	0	-1	-2	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
-2	-1	-2	-2	-2	0	0	1	1	1	0	-3	-2	-2	-2
2	0	0	0	0	1	2	2	1	0	1	1	0	1	0
0	0	-1	-1	-3	-2	-2	-3	-2	-3	1	1	1	3	2
0	-1	0	0	0	-2	-2	-3	-2	-2	0	0	-1	0	1
2	1	0	0	0	0	2	1	0	1	0	1	0	1	0
1	1	0	1	1	1	-1	0	0	1	1	2	2	1	0
0	-1	0	-1	0	0	0	1	0	-1	0	0	0	1	0
0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	-1	-1	0	1	1
2	1	0	1	1	0	-1	0	1	1	1	0	0	0	3
0	-1	0	0	0	2	0	0	0	0	-1	1	0	1	1
-1	1	0	2	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	-2
0	0	-3	0	0	0	-2	-2	1	1	-1	1	0	0	0
2	1	2	2	2	0	0	1	-1	0	-2	-2	-3	-2	-4
4	2	1	-1	-1	1	1	1	-2	0	2	-1	2	2	3
1	0	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	2	0
2	1	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0

Mittelwerte

t_1	=	0,61	t_1	=	0,22	t_1	=	0,48
t_2	=	0,39	t_2	=	0,17	t_2	=	0,22
t_3	=	0,13	t_3	=	0,17	t_3	=	0,22
t_4	=	0,3	t_4	=	0,17	t_4	=	0,61
t_5	=	0,17	t_5	=	0,17	t_5	=	0,26

Messungen t_1 - t_5

12 Versuchspersonen

Placebo					Optalidon					EMA-3				
2	1	0	0	-1	1	1	1	1	1	-1	-1	0	0	0
4	3	2	2	0	1	0	1	1	0	0	0	6	4	4
0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	-1	-1	-1	-1
0	-1	-1	0	-1	0	1	2	2	0	0	1	3	3	2
1	0	1	0	0	1	4	4	2	2	0	1	0	0	0
1	0	0	0	0	2	1	2	1	1	-1	-1	-1	-1	-1
-1	-1	-2	-2	-2	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	-1	1	0	1	1	0	1	1
0	1	3	4	2	2	2	2	1	0	0	2	2	2	0
1	1	4	5	7	3	4	4	5	4	1	1	3	4	1
0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0
0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0

Mittelwerte

t_1	=	0,75	t_1	=	0,92	t_1	=	0
t_2	=	0,5	t_2	=	1,25	t_2	=	0,33
t_3	=	0,66	t_3	=	1,17	t_3	=	1,25
t_4	=	0,75	t_4	=	1,17	t_4	=	1,25
t_5	=	0,5	t_5	=	0,75	t_5	=	0,58

Optalidon - Placebo

-1	0	1	1	2
-3	-3	-1	-1	0
0	1	0	1	1
0	2	3	2	1
0	4	3	2	2
1	1	2	1	1
1	0	1	1	1
0	0	-2	0	-1
2	1	-1	-3	-2
2	3	0	0	-3
0	0	1	1	1
0	0	-1	0	0

EMA-3 - Placebo

-3	-2	0	0	1
-4	-3	4	2	4
0	-1	-1	-1	-1
0	2	4	3	3
-1	1	1	0	1
-2	-1	-1	-1	-1
0	1	3	3	3
0	0	-1	0	0
0	1	-1	-2	-2
0	0	-1	-1	-6
0	1	3	3	1
1	-1	-1	0	-1

Über unangenehme Nebenerscheinungen, die während des Ablaufs der beiden Versuchsreihen auftraten, berichtet kurz nachfolgende tabellarische Zusammenstellung.

1. Versuchsreihe

Optalidon	EMA-3	Placebo
Prob. 4 ♂ klagt nach Einnahme der Kapseln über Magenbeschwerden	Prob. 4 ♂ klagt auch hier nach Einnahme der Kapseln über Magenbeschwerden	Prob. 5 ♂ stellt Gleichgewichtsstörungen fest
Prob. 5 ♂ klagt über Unwohlsein		Prob. 13 ♂ klagt über Unwohlsein
Prob. 11 ♀ erwähnt Gleichgewichtsstörungen und Müdigkeit		Prob. 17 ♂ fühlt nach Einnahme der Kapsel Brechreiz
Prob. 17 ♂ klagt über Müdigkeit nach Einnahme der Kapsel	Prob. 17 ♂ stellt nach Einnahme der Kapsel Brechreiz fest	Die Probanden 2 ♂, 6 ♀ und 20 ♂ zeigten lediglich ein auffallendes Ansteigen der Zeitwirkungskurve

2. Versuchsreihe

Optalidon	EMA-3	Placebo
Prob. 1 ♂ klagt über Schwindelgefühl nach Einnahme der Substanz Prob. 4 ♀ nach Einnahme der Kapsel so starke Müdigkeit, verbunden mit Schwindelgefühl, daß der Versuch abgebrochen werden mußte.	Prob. 4 ♀ nach Einnahme der Kapsel Müdigkeit	Prob. 11 ♀, 4 ♀ und Prob. 3 ♂ zeigten wiederum ein auffallendes Ansteigen der Zeitwirkungskurve

Auffallend sind die zahlreichen Nebenerscheinungen und "analgetischen Effekte", die durch das Placebo verursacht wurden (siehe Kapitel Diskussion).

AUSWERTUNG NACH DER MEDIZINISCH-STATISTISCHEN METHODIK

Um in der Medizin solche Ergebnisse sinnvoll auszuwerten, geht es nicht an, allein die arithmetischen Mittelwerte zu vergleichen. Bei Wirkungsprüfungen von Pharmaka spielen biologische Faktoren eine große Rolle; sie bringen Unsicherheiten in ein Meßergebnis.

So schwanken die Werte bei wiederholten Messungen eines Vorgangs um einen Durchschnittswert, man spricht von der biologischen Streuung. Ursachen hierfür liegen in der Aufnahme, Verteilung und Inaktivierung der Substanz; weiterhin spielt die "Subjektivität" eine Rolle. KUSCHINSKI, G. schreibt 1966: "Wie unterschiedlich die Reaktionen auf ein und dasselbe "Pharmakon" sein können, mag eine alltägliche Beobachtung zeigen: Ein Nichtraucher kann "krank" werden, wenn er nur kurze Zeit in einem Raum verweilen muß, in dem geraucht wird; während ein anderer Mensch "krank" wird, wenn er nicht mindestens 60 Zigaretten pro die inhalieren kann!"

Ein Maß für die biologische Streuung sind die Varianz, die Standardabweichung und die Standardabweichung des Mittelwertes.

Varianz:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})}{n - 1} = \frac{S_{xx}}{n-1}$$

n = Anzahl der Wiederholungen (Versuchsperson)

x_i = Messwert der i-ten Wiederholung zur gleichen Zeit und bei gleichem Medikament.

$\bar{x}$ = Arithmetischer Mittelwert

S_{xx} = wird bestimmt nach:

$$S_{xx} = \sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}$$

Standardabweichung:

$$s = \sqrt{\frac{S_{xx}}{n-1}}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die statistische Auswertung erfolgte nach der zweifachen Varianzanalyse. Dabei wird aber vorausgesetzt, daß sich die Varianzen innerhalb der Gruppen nicht signifikant unterscheiden.

Dies wurde mit dem Bartlett-Test geprüft, der besagt, daß

$$f \cdot \ln s^2 - \sum f_i \cdot \ln s_i^2 \quad \text{angenähert}$$

χ^2 verteilt ist. Dabei ist

s^2 = mittlere Varianz

s_i^2 = Varianz der i-ten Gruppe

f = Summe der Freiheitsgrade aller Gruppen

f_i = Freiheitsgrad der i-ten Gruppe

Da einige Werte in den Tabellen der Reizschwellenveränderung (siehe Seite 29) null unterschritten, wurde eine Transformation der Werte vorgenommen. Der Nullpunkt wurde auf - 3 dB festgesetzt. Das war erforderlich, weil mit den Originalwerten die Varianzen in den Gruppen signifikante Unterschiede zeigten.

Diese Transformation ist möglich, da die dB-Skala als Verhältnismaß eine beliebige Festlegung des Bezugspunktes erlaubt. Für die Berechnung wurden die dekadischen Logarithmen der gemessenen Werte verwendet.

Die Transformation lautet also:

$x' = \lg (x + 3)$ (siehe Dissertation WILSKE, B., 1965: Prüfung analgetischer Substanzen durch elektrische Reizschwellenmessung am Zahn.)

Nach Vergleich mit der χ^2-Verteilung zeigten die Werte keine Signifikanz innerhalb der Gruppen, die Voraussetzung für die Varianzanalyse war also gegeben.

Bei der Varianzanalyse einer Versuchsreihe werden die Varianzkomponenten - im vorliegenden Fall Varianz zwischen den Medikamenten, den Zeitpunkten, der Wechselwirkung und den Wiederholungen (zusammengefaßte Varianz zwischen den Wiederholungen = Restvarianz) - berechnet.

Anschließend erfolgt der Vergleich der Varianzen der Einflußgrößen mit der Restvarianz mit Hilfe des F-Tests.

Als statistisch gesichert (signifikant) bezeichnet man Werte, die über dem entsprechenden Tafelwert liegen, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leqq 1$ %. Von statistisch auffällig spricht man bei Werten, die den Tafelwert $p \leqq 5$ % übersteigen.

Nach Transformation der Werte aus den Tafeln auf Seite 29 ergab sich aufgrund der zweifachen Varianzanalyse für die erste Versuchsreihe folgendes Ergebnis:

1. Versuchsreihe

Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	F	signif.bei
Tabletten	1,94783	2	0,97391	0,61294	n. s.
Zeitpunkte	3,31594	4	0,82899	0,52172	n. s.
Wechselwirkung	2,97971	8	0,37246	0,23441	
Zufälliger Rest	524,34783	330	1,58893		
insgesamt	532,59130	344			

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

$$MAQ = \frac{SAQ}{FG}$$

FG = Freiheitsgrade

F = F-Test (dient zur Prüfung, ob die Varianzen der Einflußgrößen gesichert höher sind als die Restvarianz)

2. Versuchsreihe

Einflußgrößen	SAQ	FG	MAQ	F	signif.bei
Tabletten	0,77295	2	0,38687	2,43631	n. s.
Zeitpunkte	0,31646	4	0,07911	0,49873	n. s.
Wechselwirkung	0,72684	8	0,09086	0,57275	
Zufälliger Rest	26,17407	165	0,15863		
insgesamt	27,9931	179			

Die Ergebnisse besagen, daß zwischen den Gruppen, d.h. zwischen den Medikamenten, keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Um die beiden Wirksubstanzen gegeneinander beurteilen zu können, wurde für jeden Zeitpunkt die Differenz zwischen den EMA-3-Werten (bzw. den Optalidon-Werten) und den Placebo-Werten gebildet und die erhaltenen Werte mittels des T-Tests auf Signifikanz geprüft. Damit faßte man die Placebo-Kurve als individuelle Reaktion auf und konnte so die tatsächliche Wirkung der beiden Substanzen ermitteln.

Zu diesem zweiten Signifikanztest wurden nur die Werte der zweiten Versuchsreihe herangezogen. Die Werte der ersten Versuchs-

reihe deuteten nach der zweifachen Varianzanalyse und selbst aufgrund der graphischen Darstellung der Mittelwerte von vornherein auf keine Signifikanz hin.

Ergebnisse T-Test:

Optalidon - Placebo

t_1 : 0,72629

t_2 : 0,17199

t_3 : 0,48140

t_4 : 0,56722

t_5 : 0,74691

EMA-3 - Placebo

t_1 : 0,09411

t_2 : 0,69766

t_3 : 0,45859

t_4 : 0,52346

t_5 : 0,91568

Auch mit dem T-Test läßt sich zu keinem Zeitpunkt ein gesicherter Unterschied feststellen.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die medizinisch statistische Auswertung ergab sowohl für die erste als auch für die zweite Versuchsreihe:

Zwischen den Gruppen (Optalidon, EMA-3 und Placebo) läßt sich an Hand der vorliegenden Stichproben mittels der zweifachen Varianzanalyse ein Unterschied statistisch nicht sichern.

Der Vergleich der beiden Wirksubstanzen durch Bildung der Differenz zwischen den Optalidon- und Placebo-Werten einerseits und EMA-3- und Placebo-Werten andererseits mittels des T-Tests ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Bei diesem etwas überraschenden Ergebnis liegt es nahe, die verschiedenen graphischen Vergleiche der einzelnen Substanzen näher zu betrachten. Nach den Zeitwirkungskurven der ersten Versuchsreihe ist allerdings erklärlich, daß sich keine signifikanten Unterschiede ergeben können.

Anders sieht es bei den Zeitwirkungskurven der zweiten Versuchsreihe aus. Hier könnte man zumindest einen gesicherten Unterschied bei den Zeitpunkten t_3 - t_4 für EMA-3 und bei t_2 - t_4 für Optalidon vermuten. Daß das erwartete Ergebnis statistisch nicht gesichert ist, liegt mit Sicherheit an der allzu großen Streuung der Meßwerte.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß die Werte des Optalidon der zweiten Versuchsreihe, verglichen mit denen der ersten, zum Teil um mehr als das sechsfache angestiegen sind. Sie liegen zu jedem Zeitpunkt erheblich

über den ersten Werten. Möglicherweise tritt hier die Wirkung der Barbitursäure mehr in den Vordergrund als die des Dimethylaminophenazon. Barbiturate verstärken ja bekanntlich die schmerzlindernde Wirkung der Analgetika durch Abschwächung der psychischen Reaktion (zentrale Dämpfung) auf Schmerzen.

Fünf Versuchspersonen klagten nach Einnahme von Optalidon über Schwindelgefühle und Müdigkeit. In einem Fall, nach Einnahme von zwei Kapseln Optalidon (4 Dragées) waren diese Nebenerscheinungen so stark, daß der Versuch abgebrochen werden mußte. SCHÖN, F. schreibt 1959 folgendes: "Bei Optalidon und bei anderen kleineren Analgetika, die eine Kombination mit einem Barbiturat darstellen, wird man durch das letztere einen gewissen zentral dämpfenden Effekt erzielen können".

Vergleicht man die beiden EMA-3-Kurven, so fällt der verhältnismäßig späte Wirkungseintritt der Substanz in der zweiten Versuchsreihe auf. Der verzögerte Eintritt läßt sich nach THER, L. (1964) so erklären: "Gleichfalls auf Hemmungen beruht die Beobachtung von Patienten, daß Schmerzempfindungen, z.B. Kopfschmerzen und Zahnschmerzen, kurz nach dem Einnehmen von schmerzstillenden Mitteln stärker empfunden werden können als vorher."

Auch TSCHAMER, H. und MÖHLEMANN, H.R. machten bei ihren Untersuchungen 1956 eine ähnliche Beobachtung. Sie setzten die Erscheinung zu Beginn des pharmakologischen Effekts dem Arndt-Schulz'schen Gesetz gleich.

Selbst die Placebo-Werte sind in der zweiten Versuchsreihe im Durchschnitt um fast das Doppelte angestiegen. Eine Erklärung findet man vielleicht in der für die Probanden bekannten Tatsache, daß sie in der zweiten Ver-

suchsreihe zwei Kapseln der gleichen Substanzen auf einmal erhielten. Möglicherweise war eine psychische Bereitschaft da, aufgrund der eingenommenen Substanzen (doppelte Menge) weniger Schmerz verspüren zu wollen.

WOLF, S. schrieb 1959 in einer Abhandlung über das Placebo, man müsse es als Tatsache ansehen, daß gelegentlich Placebos ebenso eine Erhöhung der Schmerzreizschwelle verursachen können wie Wirksubstanzen. ("As a matter of fact they early learned - 1943 - in their studies of pain that placebos could on occasion produce as much elevation of pain threshold as the analgesic agents they were studying.")

So ist es auch zu erklären, daß drei Versuchspersonen Nebenerscheinungen auf Placeboeinnahmen hatten, und bei sechs weiteren ein sogenannter "Placeboeffekt" festgestellt wurde, d.h. die Zeitwirkungskurven verliefen ähnlich denen der Wirksubstanzen. In einem Fall war ein derart verstärkter Anstieg der Zeitwirkungskurve beobachtet worden, daß die Werte in der statistischen Auswertung und auch bei der graphischen Darstellung nicht berücksichtigt wurden.

Die Resultate besagen, daß die Präparate bei einfacher Menge zu schwach sind, um mit Hilfe der angewandten Signifikanzteste eine statistisch gesicherte Erhöhung der Reizschwelle zu verursachen; bei zweifacher Menge genügen die zwölf zur Verfügung gestellten Portionen nicht, um statistisch erfaßt zu werden, weil die biologische Streuung bei dieser Anzahl von Versuchspersonen offenbar zu sehr mit ins Gewicht fällt. "Wenn tatsächlich zwischen einer aktuellen und einer hypothetischen Bevölkerung ein Unterschied besteht, der sich aufgrund kleiner Stichproben nicht signifikant feststellen läßt,

so wird die sich darauf stützende Behauptung, die aktuelle Bevölkerung sei gleich der hypothetischen, durch größere Stichproben (in der Regel) widerlegt werden.

Wenn tatsächlich zwischen einer aktuellen und einer hypothetischen Bevölkerung kein Unterschied besteht, so ließe sich dies mit einiger Sicherheit erst mit sehr großen (sicher nur mit unendlich großen) Stichproben feststellen." (Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, 6. Auflage, 1960)

Da sich im vorliegenden Fall die Varianz durch Änderung der experimentellen Bedingungen nicht verkleinern läßt, müßten größere Versuchsserien durchgeführt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch elektrische Reizschwellenmessung an der menschlichen Zahnpulpa wurden zwei Wirksubstanzen (EMA-3 und Optalidon) gegen ein Placebo getestet.

Die Prüfung vollzog sich in zwei Versuchsreihen. Die erste umfaßte 23 Probanden, von denen jeder je eine Kapsel der zu prüfenden Substanzen erhielt. In der zweiten Versuchsreihe zu 12 Probanden wurde die doppelte Menge (2 Kapseln) verabreicht.

Die Messungen wurden mit dem von A. ENGELTER entwickelten "Sensotest-Gerät" durchgeführt.

Anhand der Stichproben ließ sich mit Hilfe der angewandten Signifikanzteste (zweifache Varianzanalyse, T-Test) ein Unterschied statistisch nicht sichern.

SCHRIFTTUM

BEECHER, H.H. : The measurement of pain
Pharmacol. Rev. 9, 59 (1957)

BIANCHI, O. und FRANCESCHINI, J. : Experimental observations on Haffner's method for testing analgetic drugs
Brit.J.Pharmacol. 9, 280 (1954)

BIRKENHAUER, H. : Reizstromkurven der gesunden Zahnpulpa
Dtsch.Zahnärztl.Z.24, 1346 (1950)

BJÖRN, H. : Electrical excitation of teeth and its application to dentistry
Svensktandläk.-T. 39, suppl.(1946)

BRAUER, R. : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines Antipyretikums in Kombination mit einem Spasmolytikum auf die Sensibilität der Zahnpulpa.
Dtsch.Zahnärztl.Wschr.31,510(1940)

CLAUSER, G. : Zur Kritik des sogenannten doppelten Blindversuchs in der Arzneimittelprüfung
Med.Klin.51, 1403 (1956)

DOCUMENTA GEIGY : Wissenschafliche Tabellen
6. Auflage, S. 146 (1960)

ENGELTER, A., HARNISCH, H. und MARTIN, R. : Zur Methodik der Prüfung der Wirksamkeit von Lokalanaesthetika und Analgetika durch elektrische Reizschwellenmessung am Zahn.
Stoma, 8, 37 (1955)

GEFFERT, R. : Über Schwierigkeiten der Objektivierung analgetischer Wirkungen am Menschen
Münch.med.Wschr.61,2355 (1959)

GROSS, F. : Eine einfache Methode zur quantitativen Analgesieprüfung
Helv.Physiol.Acta 5, C 35 (1947)

GRUPP, G., GRUPP, M. und v.HATTINGBERG, J. : Eine Methode zur Prüfung von Analgetika am Menschen
Arzneimittel-Forsch.2, 211 (1952)

dies. : Prüfung von Analgetika mit der statistischen Schmerzschwellenbestimmung
Arzneimittel-Forsch.2, 215 (1952)

HAFFNER, A. : Nachweis analgetischer Effekte
Dtsch.med.Wschr.55, 731 (1929)

HARDY und WOLFF : J.Clin.invest.19,659 (1940)
zitiert nach Ther, L. 1964)

HAAS, H., FINK, H. u. HÄRTFELDER, G. : Das Placeboproblem
Fortschr.Arzneimittel-Forsch.1, 279 (1959)

HARNISCH, H. : Dtsch.Zahnärztl.Z.8,1224 (1953)
zitiert nach TSCHAMER, H. und MÖHLEMANN, H.R. (1956)

HEINROTH, H. : Ober eine Methode zur Feststellung der Wirksamkeit der Arzneimittel auf die Zahnpulpa. Dtsch.Mschr.Zahnheilk.43, 829 (1925)

KOLL, W. : Messungen analgetischer Wirkungen durch elektrische Zahnpulpareizung am Hund Arch.experiment.Pathol.Pharmacol.83, 216 (1952)

KRÖNCKE, S. : Über die Veränderungen der Schmerzreizschwelle am Zahn durch enterale Gabe eines Antidolorosums unter besonderer Berücksichtigung der prophylaktischen Medikation. Zahnärztl.Rdsch.8, 139 (1951)

LEVIS, Th. : PAIN, New York (1942) zitiert nach TSCHAMER, H. und MOHLEMANN, H.R. (1956)

MARTENSSON, G. : Acta otolaryngica 84, 24 (1950) zitiert nach TSCHAMER, H. und MOHLEMANN, H.R. (1956)

MARTIN, R. und SCHLADEN, H. Dtsch.Zahnärztl.Z.10,1185 (1955) : zitiert nach TSCHAMER, H. und MOHLEMANN, H.R. (1956)

PERSSON, P.A. und ECKERSFORS, H. Odont. T. 51, 53 (1943) : zitiert nach TSCHAMER, H. und MOHLEMANN, H.R. (1956)

KUSCHINSKY, G. und LÖLLMANN, H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Georg Thieme, Stuttgart (1966) S. 115, 132, 161, 267

RHEIN, H. und SCHNEIDER, M. : Physiologie des Menschen 12. Auflage, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg, S.352 (1956)

RIETHE, P. und BLOCK, L.A. : Untersuchungen über Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn unter Wirkung analgetischer Substanzen Stoma, 4, 248 (1962)

RIETHE, P. und BLOCK, U. : Zum Wirkungsnachweis zweier neuer Analgetika mit Hilfe des Sensotest-Gerätes Stoma, 15, 495 (1965)

SCHÖN, F. : Über die Prämedikation bei ambulanten Patienten Dtsch.Zahnärztebl.7, 211 (1959)

THER, L. : Schmerzbekämpfung einst und jetzt Zahnärztl.Welt 4, 100 und 13,436 (1964)

THUNBERG, T. : Dtsch.Z.Nervenheilk.28,59(1905) zitiert nach TSCHAMER, H. und MÖHLEMANN, H.R. (1956)

TRUMMERT, W. : Messung des Schmerzes Med.Klin.49, 2014 (1954)

TSCHAMER, H. und MOHLEMANN, H.R. : Die Rolle des Placebos bei der Beurteilung von Analgeticis durch elektrische Reizschwellenmessung an der menschlichen Zahnpulpa Öst.Z.Stomat.6, 313 (1956)

v.WERZ, R. und WEBER, R. : Über die Chronaxie der Schmerzrezeptoren in den Zähnen Dtsch.Zahnärztl.Wschr.12,276(1938)

v.WERZ, R. : Über die Chronaxie der sensiblen Nervenendigungen im Zahnbein Arch.experiment.Pathol.u.Pharmacol. 167, 191 (1932)

WEIGMANN, R. : Die Bedeutung des Coffeins in analgetischen Kombinationspräparaten Arzneimittel-Forsch.3, 606 (1953)

WILSKE, B. : Prüfung analgetischer Substanzen durch elektrische Reizschwellenmessung am Zahn Med.Diss.Mainz 1965

WILSKE, E. : Der Einfluß von analgetischen Substanzen auf die Reizschwelle des menschlichen Zahnes Med.Diss. 1968, Mainz

WOLF, S. : The pharmacology of Placebos Pharmacol.Rev.11, 689 (1959)

Herrn Prof. Dr. Dr. P. Riethe danke ich herzlich für die Oberlassung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau R. Güttler für die stets freundliche Hilfsbereitschaft bei der ersten Versuchsreihe.

Ebenso danke ich den Damen und Herren, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben sowie Herrn Schubring vom Zentrum für Datenverarbeitung für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

LEBENSLAUF

Am 29. März 1940 wurde ich, Walter Goller, als Sohn des Hauptlehrers Helmut Goller und dessen Ehefrau Frieda, geb. Zahn, in Gailingen am Hochrhein geboren.

1943 wurde mein Vater nach Herdwangen Kreis Oberlingen versetzt, wo ich auch die ersten drei Volksschuljahre absolvierte. Von 1949 an lebten meine Eltern in Singen am Hohentwiel. Hier besuchte ich ab September 1951 neun Jahre das Gymnasium. Am 17. März 1960 legte ich die Reifeprüfung ab.

Anschließend wurde ich für ein Jahr zur Ableistung meines Wehrdienstes eingezogen.

Von April bis September 1961 besuchte ich die Kunstschule Basel/Schweiz. Im Wintersemester 1961/62 begann ich an der Universität München das Studium der Zahnheilkunde. Vom Sommersemester 1962 bis einschließlich Sommersemester 1964 studierte ich an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz.

Nach bestandenem Physikum (Oktober 1964) setzte ich mein Studium im Wintersemester 1964/65 an der Universität zu Freiburg i. Breisgau fort. Ab Sommersemester 1966 studierte ich wieder in Mainz, wo ich auch nach dem Sommersemester 1967 das Staatsexamen ablegte.

Im April 1968 trat ich in der Abteilung für Zahnerhaltung der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen eine Assistentenstelle an.